



10.672.418

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

20 JUIN 2003

Fait à Paris, le _____

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE', is placed over a horizontal line.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260999

1 REMISE 16 OCT 2002 DATE 75 INPI PARIS LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> 29285			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
<input checked="" type="checkbox"/> Demande de brevet		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		N°	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) <i>Nouveaux dérivés de [3,4-a:3,4-c]carbazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.</i>			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N°	
		<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N°	
		<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N°	
<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »			
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénom			
Forme juridique			
N° SIREN		<input type="text"/>	
Code APE-NAF		<input type="text"/>	
Adresse	Rue <input type="text"/> 12, place de La Défense		
	Code postal et ville <input type="text"/> 92415 COURBEVOIE Cedex		
Pays		<input type="text"/> FRANCE	
Nationalité		<input type="text"/> FRANCAISE	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		<input type="text"/> 01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		<input type="text"/> 01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			

BREVET D'INVENTION
 CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES	16 OCT 2002	Réserve à l'INPI
DATE	75 INPI PARIS	
LIEU	0212847	
N° D'ENREGISTREMENT		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		DB 540 W /260599

6 MANDATAIRE	
Nom WENGER	
Prénom Sabine	
Cabinet ou Société LES LABORATOIRES SERVIER	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	
Adresse	Rue 12, place de La Défense
	Code postal et ville 92415 COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone (facultatif) 01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)	
7 INVENTEUR (S)	
Les inventeurs sont les demandeurs <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE	
Établissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance	
Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	
 Sabine WENGER, Ingénieur Brevets	
VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
	

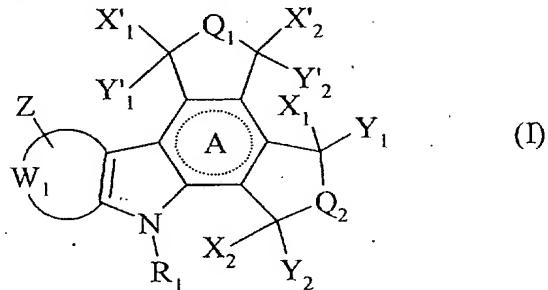
La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de [3,4-a:3,4-c]carbazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de nouveaux agents antiprolifératifs, dans le but d'obtenir à la fois des médicaments plus actifs et mieux tolérés. Les composés de la présente invention présentent notamment des propriétés anti-tumorales, les rendant ainsi utiles dans le traitement des cancers.

Les demandes de brevets WO 95/07910 et WO 96/04906 décrivent des dérivés d'indole et les revendentiquent d'une part pour leur activité antivirale et d'autre part pour le traitement et la prévention de la resténose. Les demandes de brevet WO00/47583, WO 97/21677 et WO 96/11933 présentent des dérivés de cyclopenta[g]pyrrolo[3,4-e]indole fusionnés par la partie indole et la partie cyclopentène des dérivés, à un système cyclique aromatique ou non aromatique, et comportant éventuellement des hétéroatomes. Ces composé possèdent des activités pharmacologiques les rendant notamment utiles dans le traitement du cancer. La demande de brevet WO 01/85686 décrit des dérivés de pyrrolo[3,4-c] carbazole utiles dans le traitement des maladies neurodégénératives, des inflammations, de l'ischémie et du cancer. La demande de brevet WO 02/24699 décrit des dérivés tétrahydrocarbazole utiles d'une part dans le traitement antimicrobien et d'autre part en tant que désodorisant et désinfectant de la peau.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



20 dans laquelle :

- A représente un cycle saturé, partiellement ou totalement insaturé pouvant éventuellement conférer un caractère aromatique au cycle,

- W_1 représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,
- Z représente un groupement de formule $U-V$ dans laquelle :
 - ✓ U représente une liaison simple ou une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène et hydroxy, et/ou contenant éventuellement une ou plusieurs insaturations,
 - ✓ V représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, d'halogène, groupement cyano, nitro, azido, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, formyle, carboxy, aminocarbonyle, NR_3R_4 , $-C(O)-T_1$, $-C(O)-NR_3-T_1$, $-NR_3-C(O)-T_1$, $-O-C(O)-T_1$, $-C(O)-O-T_1$, $-O-T_2-NR_3R_4$, $-O-T_2-OR_3$, $-O-T_2-CO_2R_3$, $-NR_3-T_2-NR_3R_4$, $-NR_3-T_2-OR_3$, $-NR_3-T_2-CO_2R_3$, et $-S(O)-R_3$,

15 dans lesquels :

- ⇒ R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, et arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou
- ⇒ R_3+R_4 forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 20 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote, et étant éventuellement substitué par un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino, monoalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- ⇒ T_1 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un groupement choisi parmi $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$ et $-C(O)NR_3R_4$ dans lesquels R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un groupement choisi

parmi $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$ et $-C(O)NR_3R_4$ dans lesquels R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

- ⇒ T_2 représente une chaîne alkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifiée,
- ⇒ t représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,

- 5 • Q_1 représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou un groupement NR_2 dans lequel R_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-O-T_2-NR_3R_4$, $-NR_3-T_2-NR_3R_4$, hydroxyalkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, $-C(O)-R_3$, $-NH-C(O)-R_3$, ou une chaîne alkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$, hydroxyalkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et $-C(O)-NHR_3$, les groupements R_3 , R_4 et T_2 ayant les mêmes significations que précédemment,
- 10
- 15
- Q_2 représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou un groupement NR'_2 dans lequel R'_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-O-T_2-NR_3R_4$, $-NR_3-T_2-NR_3R_4$, hydroxyalkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, $-C(O)-R_3$, $-NH-C(O)-R_3$, ou une chaîne alkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$, hydroxyalkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et $-C(O)-NHR_3$, les groupements R_3 , R_4 et T_2 ayant les mêmes significations que précédemment,
- 20
- 25
- X_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- Y_1 représente un atome d'hydrogène, ou

• X_1 et Y_1 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,

• X_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

5 • Y_2 représente un atome d'hydrogène, ou

• X_2 et Y_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,

• X'_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

10 • Y'_1 représente un atome d'hydrogène, ou

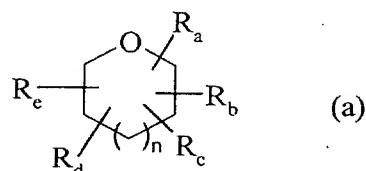
• X'_1 et Y'_1 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,

• X'_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

15 • Y'_2 représente un atome d'hydrogène, ou

• X'_2 et Y'_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,

• R_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxyalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement de formule (a) :



dans laquelle :

✓ R_a , R_b , R_c et R_d identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun une liaison ou un groupement choisi parmi atome d'hydrogène,

atome d'halogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, aryle, $-NR_3R_4$ dans lequel R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, azido, $-N=NR_3$ (dans lequel R_3 est tel que défini précédemment), et 5 $-O-C(O)-R_5$ dans lequel R_5 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, amino, alkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et dialkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié), aryle, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle,

10 ✓ R_e représente un groupement méthylène ($H_2C=$) ou un groupement de formule $-U_1-$ R_a dans laquelle U_1 représente une liaison simple ou un groupement méthylène, et R_a est tel que défini précédemment,

✓ n prend la valeur 0 ou 1,

étant entendu que le groupement de formule (a) est lié à l'atome d'azote par R_a , R_b , R_c , R_d ou R_e ,

15 leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que les composés de formule (I) sont différents des composés suivants :

- 3b,6a,6b,7-tétrahydro-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,3a*H*,5*H*)-tétrone ;

- 5-éthyl-3b,6a,6b,7-tétrahydro-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,3a*H*,5*H*)-20 tétrone ;

- 3b,6a,7,11*c*-tétrahydro-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,3a*H*,5*H*)-tétrone ;

- 3b,6a,6b,7-tétrahydrofuro[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,3a*H*,5*H*)-tétrone ;

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

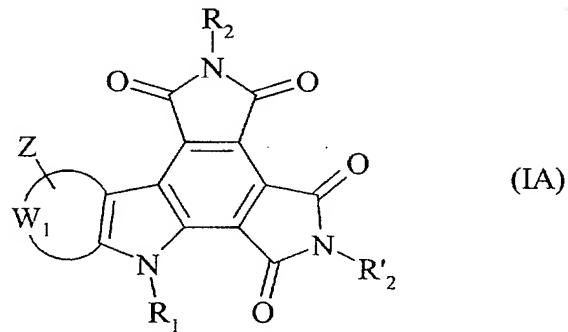
5 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

10 Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels X_1 et Y_1 forment ensemble avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, X_2 et Y_2 forment ensemble avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, X'_1 et Y'_1 forment ensemble avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle et X'_2 et Y'_2 forment ensemble avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle.

D'une façon avantageuse, le groupement Q_1 préféré selon l'invention est le groupement $-NR_2$ dans lequel R_2 est tel que défini dans la formule (I).

15 D'une façon avantageuse, le groupement Q_2 préféré selon l'invention est le groupement $-NR'_2$ dans lequel R'_2 est tel que défini dans la formule (I).

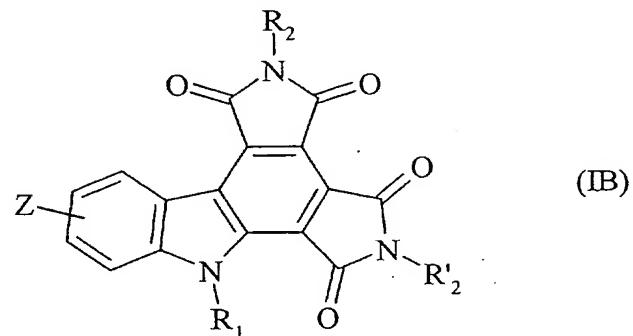
Selon une variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IA) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_2 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

20 Selon une deuxième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les

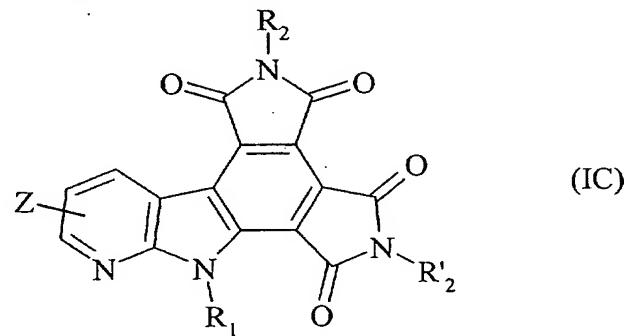
composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IB) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

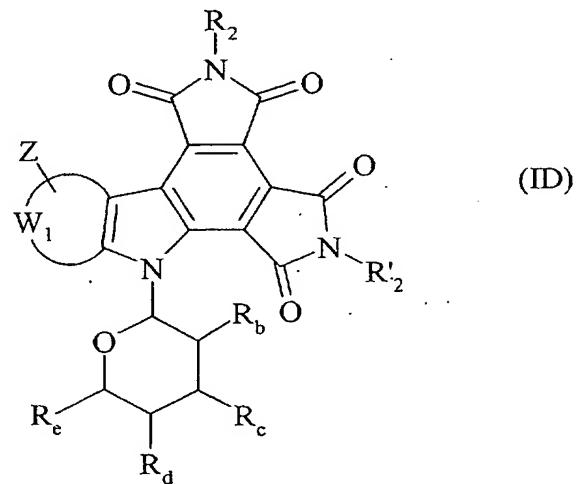
Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les

5 composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IC) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une quatrième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (ID) :

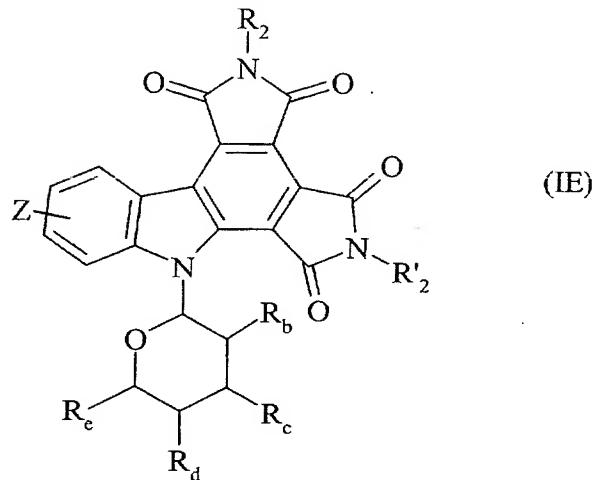


10

dans laquelle R_2 , R'_2 , W_1 , Z , R_b , R_c , R_d et R_e sont tels que définis dans la formule (I).

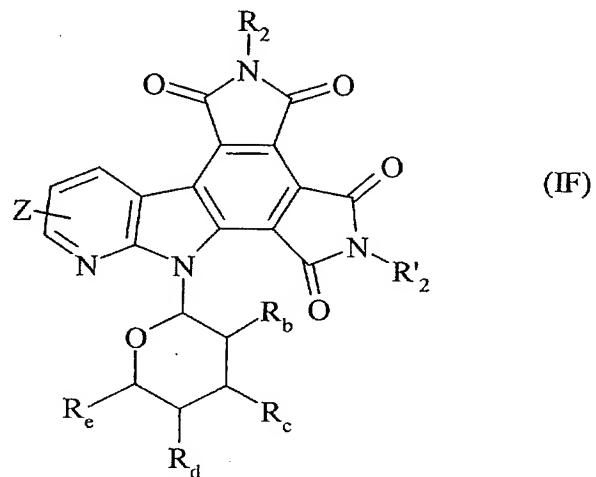


Selon une cinquième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IE) :



dans laquelle R_2 , R'_2 , Z , R_b , R_c , R_d et R_e sont tels que définis dans la formule (I).

5 Selon une sixième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IF) :



dans laquelle R_2 , R'_2 , Z , R_b , R_c , R_d et R_e sont tels que définis dans la formule (I).

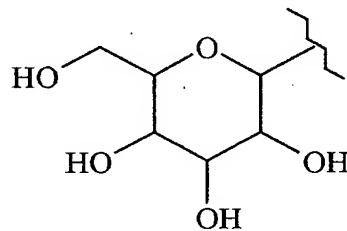
10 D'une façon préférentielle, le substituant Z préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

D'une façon intéressante, le groupement R_1 préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

D'une façon intéressante, les groupements R_2 préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène, le groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié et une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substituée par un groupement NR_3R_4 dans lequel R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule (I).

5 D'une façon intéressante, les groupements R'_2 préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène, le groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié et une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substituée par un groupement NR_3R_4 dans lequel R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule (I).

10 D'une façon intéressante, le groupement de formule (a) préféré selon l'invention est le groupement glucopyranosyl de formule :



Les composés préférés selon l'invention sont le :

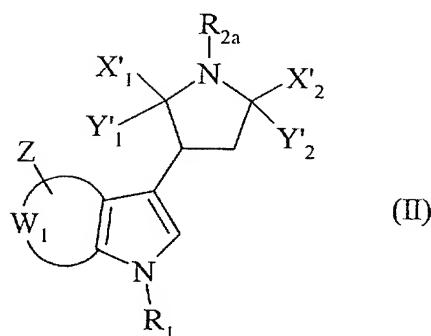
- 1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H,5H,7H*)-tétrone,
- 2-méthyl-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H,5H,7H*)-tétrone,
- 15 • 2,5-diméthyl-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H,5H,7H*)-tétrone,
- 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-méthyl-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H,5H,7H*)-tétrone.

20 Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

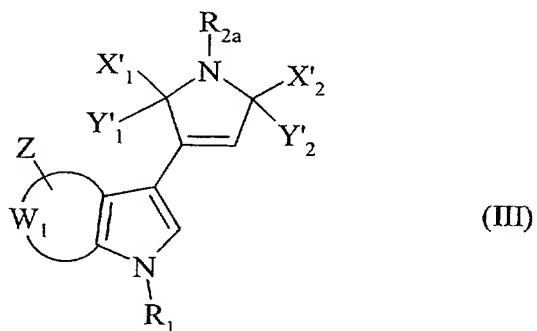
La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



- 10 -

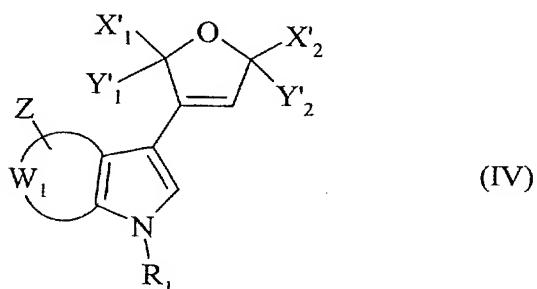


dans laquelle R_{2a} représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle et, R_1 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I),
 qui est traité avec du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone pour conduire au
 composé de formule (III) :

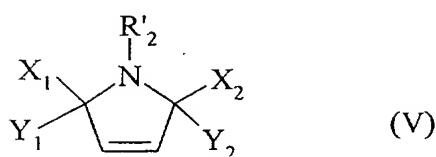


dans laquelle R_1 , R_{2a} , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (III) qui est :

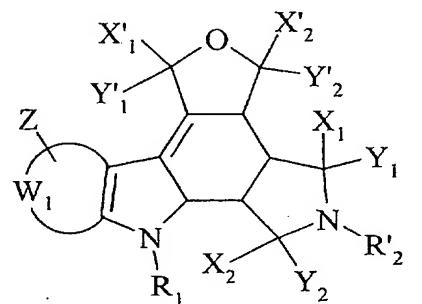
* soit traité par de la soude aqueuse puis placé en présence d'acide chlorhydrique pour
 conduire au composé de formule (IV) :



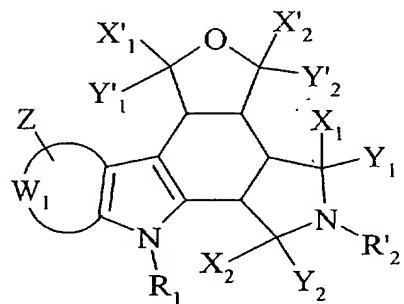
dans laquelle R_1 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (IV) qui est traité par un composé de formule (V) :



dans laquelle R'_2 , X_1 , Y_1 , X_2 et Y_2 sont tels que définis dans la formule (I) pour conduire au composé de formules (I/a) et (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



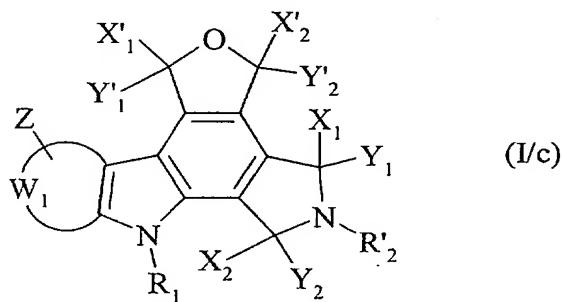
(I/a)



(I/b)

5 dans laquelle R_1 , R'_2 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (I/a) et/ou (I/b) qui sont éventuellement soumis à l'action d'acide trifluoroacétique pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



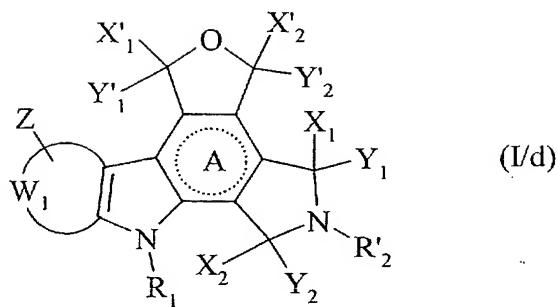
10

dans laquelle R_1 , R'_2 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (I/a), (I/b) et (I/c) forment les composés de formule (I/d) :



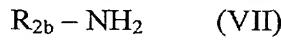
- 12 -



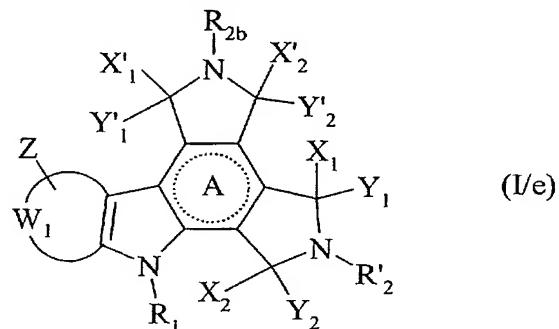
dans laquelle A, R₁, R'₂, X₁, Y₁, X₂, Y₂, X'₁, Y'₁, X'₂, Y'₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (I/d) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (VII) :

5



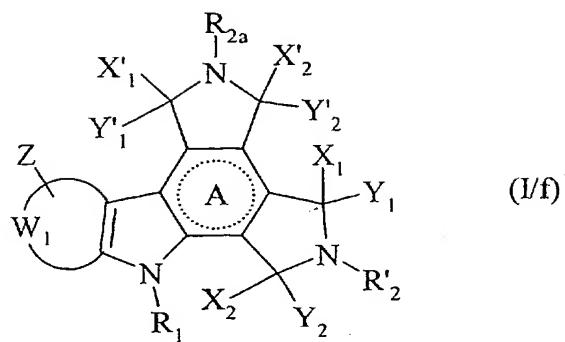
dans laquelle R_{2b} a la même définition que R₂, dans la formule (I), à l'exception des définitions atome d'hydrogène et groupement méthyle, pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



10

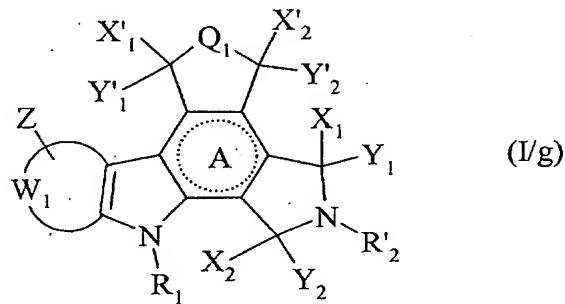
dans laquelle A, R₁, R'₂, R_{2b}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, X'₁, Y'₁, X'₂, Y'₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

* soit soumis successivement aux mêmes conditions de réaction que les composés de formules (IV), (I/a) et (I/b), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, R₁, R'₂, R_{2a}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, X'₁, Y'₁, X'₂, Y'₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

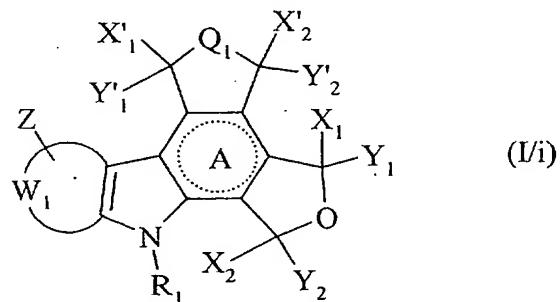
l'ensemble des composés (I/d), (I/e) et (I/f) formant les composés de formule (I/g) :



5

dans laquelle A, R₁, R'₂, Q₁, X₁, Y₁, X₂, Y₂, X'₁, Y'₁, X'₂, Y'₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

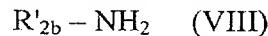
composé de formule (I/g) qui, dans le cas particulier où R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, est éventuellement soumis successivement aux 10 mêmes conditions de réaction que les composés de formules (III) pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



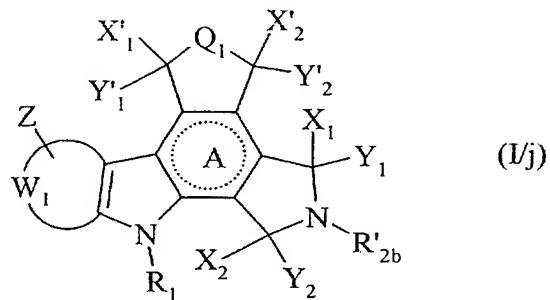
dans laquelle A, R₁, Q₁, X₁, Y₁, X₂, Y₂, X'₁, Y'₁, X'₂, Y'₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,



composé de formule (I/i) qui est soumis à l'action d'un composé (VIII) :



dans laquelle R'_{2b} a la même définition que R'_2 dans la formule (I), à l'exception des définitions atome d'hydrogène et groupement méthyle, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :

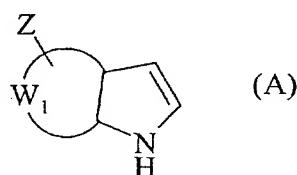


dans laquelle A, R_1 , R'_{2b} , Q_1 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/j) formant l'ensemble des composés de formule (I), que

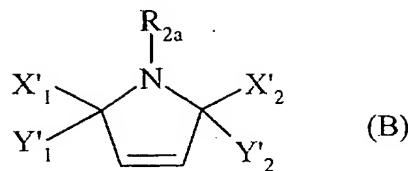
10 l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation, dont on module les substituants R_a , R_b , R_c , R_d et R_e selon les méthodes classiques de la synthèse organique utilisées dans le domaine de la chimie des sucres, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base 15 pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II) peuvent avantageusement être obtenus à partir d'un composé de formule (A) :

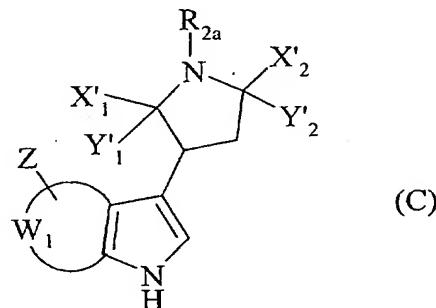


dans laquelle W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I), que l'on fait réagir :

20 * soit avec un composé de formule (B) :



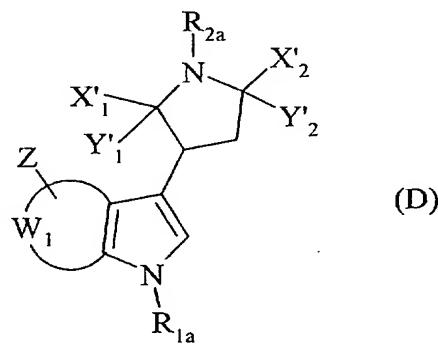
dans laquelle R_{2a} , X'_1 , Y'_1 , X'_2 et Y'_2 sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (C) :



5 dans laquelle R_{2a} , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (C) qui éventuellement est soumis à l'action d'un composé de formule (IX) :



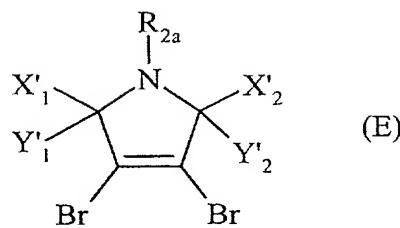
10 dans laquelle G représente un groupement hydroxy ou un groupement partant et R_{1a} , différent d'un atome d'hydrogène, a la même définition que R_1 dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (D) :



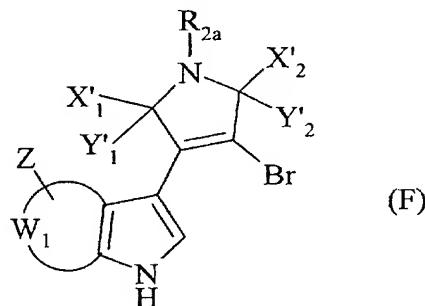
dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (C) et (D) formant l'ensemble des composés de formule (II),

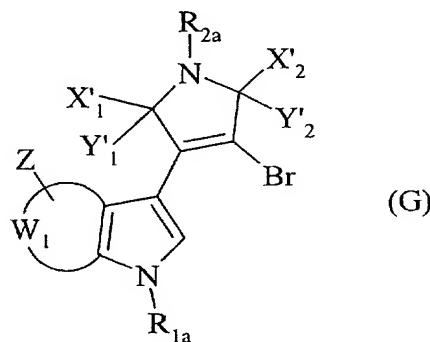
15 * soit avec un composé de formule (E), en présence d'halogénure d'alkylmagnésium :



dans laquelle R_{2a} , X'_1 , Y'_1 , X'_2 et Y'_2 sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (F) :



5 dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (F) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (C), pour conduire au composé de formule (G) :



10 dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (G) qui est hydrogéné selon les méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de formule (II).

Les composés de formule (V), (VII), (VIII), (IX), (A), (B) et (E) sont soit des produits commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de la synthèse organique bien connues de l'homme du métier.

15 Les composés de formule (I) présentent des propriétés anti-tumorales particulièrement intéressantes. Les propriétés caractéristiques de ces composés permettent leur utilisation en



thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I), ses isomères optiques, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en 5 combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire 10 ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermatiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

De part les propriétés pharmacologiques caractéristiques des composés de formule (I), les 15 compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif lesdits composés de formule (I), sont donc particulièrement utiles pour le traitement des cancers.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

20 Les exemples suivant illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon. Les produits de départs utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

25 Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ...).



- 18 -

PREPARATION A :

3b,6a,6b,7-tétrahydro-1*H*-dipyrrolo[3,4-a;3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,3a*H*,5*H*)-tétrone

Stade A : 3-(1*H*-indol-3-yl)-2,5-pyrrolidinedione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit par J. Bergman et coll. (Tetrahedron,

5 1999, 55, pp. 2363-2370).

Stade B : 3-(1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit par J. Bergman et coll. (Tetrahedron,

1999, 55, pp. 2363-2370).

Stade C : 3b,6a,6b,7-tétrahydro-1*H*-dipyrrolo[3,4-a;3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,3a*H*,5*H*)-tétrone

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit par J. Bergman et coll. (J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 2000, pp. 2615-2621).

PREPARATION B :

3-(1*H*-indol-3-yl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

15 **Stade A : 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-méthyl-2,5-pyrrolidinedione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit par J. Bergman et coll. (Tetrahedron, 1999, 55, pp. 2363-2370).

Stade B : 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit par J. Bergman et coll. (Tetrahedron, 1999, 55, pp. 2363-2370).

PREPARATION C :**3-[5-(benzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione****Stade A : 3-[5-(benzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-méthyl-2,5-pyrrolidinedione**

Un mélange de 5-benzyloxy-indole (8 mmol) et de N-méthylmaléimide (8 mmol) dans 8 ml d'acide acétique sont mis sous reflux pendant 48 heures. L'acide acétique est évaporé. Une purification par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 2/8 à 7/3) permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 49-53°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1690, 1700 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3300-3500 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 335,14 [M+H⁺]

Stade B : 3-[5-(benzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Une solution de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (2 mmol) dans 20 ml de dioxane est additionnée lentement à une solution du composé obtenu au stade précédent (2 mmol) dans 20 ml de dioxane. La réaction est agitée pendant une nuit à température ambiante. Après filtration puis évaporation du dioxane, le mélange réactionnel est repris dans de l'isopropanol pour recristallisation. Le produit attendu est obtenu par filtration et lavage à l'isopropanol du précipité formé.

Point de fusion : 176-182°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1690, 1700 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3300-3440 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 333,12 [M+H⁺]

PREPARATION D :**3-(1*H*-indol-3-yl)-2,5-furanedione**

Un mélange du composé de la préparation B (0,884 mmol) et des pastilles d'hydroxyde de sodium (12,5 mmol) dans 100 ml d'eau distillée est mis sous reflux pendant 2 heures.

Après refroidissement du mélange réactionnel, de l'acide chlorhydrique concentré est ajouté goutte à goutte jusqu'à formation d'un précipité. Le produit attendu est isolé par filtration du précipité.

Point de fusion : 210-214°C

5 IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1740, 1800 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3320 \text{ cm}^{-1}$

PRÉPARATION E :

3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Stade A : 3-bromo-4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Une solution de bromure d'éthylmagnésium est préparée à partir du magnésium (12,7 mmol) en suspension dans le bromoéthane (12,7 mmol) et le tétrahydrofurane sec (5 ml). La solution est agitée 1 heure à température ambiante puis du 7-azaindole (12,7 mmol), dissous dans 40 ml de toluène anhydre, est ajouté goutte à goutte. Après 1 heure 30 d'agitation à température ambiante, une solution de 2,3-dibromomaléimide (3,53 mmol), dans 40 ml de toluène anhydre, est additionnée goutte à goutte. Après 15 20 minutes, 60 ml de dichlorométhane sec sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 75 heures à 40°C puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le produit organique est extrait avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Après évaporation du solvant, et purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 3/2), le produit attendu est isolé.

Stade B : 3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2,5-pyrrolidinedione

Un mélange du composé obtenu au stade précédent (0,327 mmol) et d'une quantité catalytique de charbon palladié à 10 % dans le méthanol (40 ml) est hydrogéné à une atmosphère pendant 24 heures. Le mélange est filtré sur célite et le produit attendu est obtenu après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant de l'acétate d'éthyle.

Stade C : 3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation C à partir du composé du stade précédent.

PREPARATION F :

5 **1-méthyl-3-[1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucopyranosyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Stade A : 3-bromo-1-méthyl-4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E en utilisant du N-méthyl-2,3-dibromomaléimide comme substrat.

10 Point de fusion : 158°C

Stade B : 3-bromo-1-méthyl-4-[1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucopyranosyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

A une solution du composé du stade précédent (0,927 mmol) dissous dans 40 ml de tétrahydrofurane sec, sont ajoutés du 2,3,4,6-tétra-*O*-acétylglucopyranose (1,95 mmol) et de la triphénylphosphine (1,95 mmol) est rajouté goutte à goutte. La température est remontée lentement jusqu'à température ambiante, puis le mélange réactionnel laissé sous agitation encore 15 heures. Après hydrolyse, le produit organique est extrait avec de l'acéate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant évaporé. Le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice.

Stade C : 1-méthyl-3-[1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucopyranosyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade précédent.

Stade D : 1-méthyl-3-[1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation C à partir du composé du stade précédent.

EXEMPLE 1 : 1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6-(2*H*,5*H*,7*H*)-tétrone

Le composé de la préparation A (0,388 mmol) est chauffé sous reflux dans 24 ml de dioxane en présence d'acide trifluoroacétique (400 μ l) pendant 24 heures. Après 10 évaporation du solvant, les cristaux sont repris avec de l'acétate d'éthyle et lavés avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium. Le produit attendu est obtenu par filtration sur fritté des cristaux.

Point de fusion : > 300°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1690, 1730, 1745, 1780 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3280-3380 \text{ cm}^{-1}$

15 Spectrométrie de masse (FAB) : 306,05 [M+H⁺]

EXEMPLE 2 : 2,5-diméthyl-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,5*H*,7*H*)-tétrone

Un mélange du composé de la préparation B (1 mmol) et de N-méthylmaléimide (1,10 mmol) dans 17 ml de para-xylène est mis sous reflux pendant 24 heures. Après 20 refroidissement, le précipité jaune est filtré puis lavé au para-xylène. Une chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 1/1 ; acétate d'éthyle ; acétate d'éthyle/méthanol : 98/2) permet d'obtenir un mélange d'isomères qui est chauffé sous reflux dans 25 ml de dioxane en présence d'acide trifluoroacétique pendant 84 heures. Après évaporation du solvant, les cristaux sont repris avec de l'acétate et lavés avec une 25 solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de

sodium. Le produit attendu est obtenu par filtration sur fritté des cristaux.

Point de fusion : > 300°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1695, 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3410 \text{ cm}^{-1}$

Spectrométrie de masse (FAB) : 334,08 [M+H⁺]

5 **EXEMPLE 3 : 2-méthyl-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*-5*H*-7*H*)-tétrone**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de la préparation B et de maléimide.

Point de fusion : > 300°C

10 IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1710, 1720, 1760, 1780 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3260-3395 \text{ cm}^{-1}$

Spectrométrie de masse (FAB) : 320,06 [M+H⁺]

EXEMPLE 4 : 10-(benzyloxy)-2,5-diméthyl-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,5*H*,7*H*)-tétrone

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de la préparation C et de N-méthylmaléimide.

Point de fusion : > 300°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1700, 1720, 1775 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3480 \text{ cm}^{-1}$

Spectrométrie de masse (FAB) : 440,12 [M+H⁺]

EXEMPLE 5 : 5-méthylfuro[3,4-c]pyrrolo[3,4-a]carbazole-1,3,4,6(5*H*,7*H*)-tétrone

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de la préparation D et de N-méthylmaléimide.

Point de fusion : 294°C (décomposition)



IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1775, 1840 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3370 \text{ cm}^{-1}$

Spectrométrie de masse (FAB) : 321,05 [M+H⁺]

EXAMPLE 6 : Chlorhydrate de 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-méthyl-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,5*H*,7*H*)-tétrone

5 A une solution du composé de l'exemple 5 (0,088 mmol) dissous dans 5,2 ml de tétrahydrofurane anhydre est ajoutée goutte à goutte la *N*-*N*-diéthyléthylènediamine (0,132 mmol). Le mélange est porté à 65°C pendant 4 jours à l'abri de la lumière puis refroidi et repris avec un mélange d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N (40 ml) et d'acétate d'éthyle. Le produit organique est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est reprise avec de l'acétate d'éthyle et le pH est ajusté à 12 par addition d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Le produit organique est extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant est évaporé à froid. A une solution refroidie à 0°C de l'amine ainsi obtenue, dissous dans 400 µl de méthanol, est ajoutée goutte à goutte une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N (190 µl). Le mélange est agité pendant 10 30 minutes. Le solvant est évaporé permettant d'isoler le produit attendu.

15

Point de fusion : 184°C (décomposition)

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1710, 1720, 1765, 1775 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3300-3600 \text{ cm}^{-1}$

Spectrométrie de masse (FAB) : 419,17 [M+H⁺]

20 **EXAMPLE 7 : 1*H*-pyrido[2,3-b]dipyrrolo[3,4-e:3,4-g]indole-1,3,4,6(2*H*,5*H*,7*H*)-tétrone**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de la préparation E et de maléimide.

EXAMPLE 8 : 2-méthyl-7-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucopyranosyl)-1*H*-pyrido[2,3-b]dipyrrolo[3,4-e:3,4-g]indole-1,3,4,6(2*H*,5*H*,7*H*)-tétrone

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de la préparation F et de maléimide.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 9 : Activité in vitro

5 • ***Leucémie murine L1210***

La leucémie murine L1210 a été utilisée in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4. Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques 10 pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., *Cancer Res.*; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées. Tous les produits de l'invention montrent une bonne cytotoxicité sur cette lignée cellulaire.

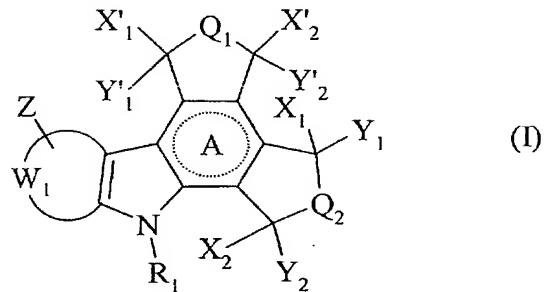
15 **EXEMPLE 10 : Composition pharmaceutique : soluté injectable**

Composé de l'exemple 1.....	10 mg
Eau distillée pour préparations injectables.....	25 ml



REVENDICATIONS

I- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 • **A** représente un cycle saturé, partiellement ou totalement insaturé pouvant éventuellement conférer un caractère aromatique au cycle,
- 10 • **W₁** représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,
- 15 • **Z** représente un groupement de formule U–V dans laquelle :
 - ✓ U représente une liaison simple ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène et hydroxy, et/ou contenant éventuellement une ou plusieurs insaturations,
 - ✓ V représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, d'halogène, groupement cyano, nitro, azido, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, formyle, carboxy, aminocarbonyle, NR₃R₄, -C(O)-T₁, -C(O)-NR₃-T₁, -NR₃-C(O)-T₁, -O-C(O)-T₁, -C(O)-O-T₁, -O-T₂-NR₃R₄, -O-T₂-OR₃, -O-T₂-CO₂R₃, -NR₃-T₂-NR₃R₄, -NR₃-T₂-OR₃, -NR₃-T₂-CO₂R₃, et -S(O)_t-R₃,
- 20 dans lesquels :
 - ⇒ R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, et

arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, ou

R_3+R_4 forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote, et étant éventuellement substitué par un groupement choisi parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, amino, monoalkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et dialkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

- 5 $\Rightarrow T_1$ représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un groupement choisi parmi $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$ et $-C(O)NR_3R_4$ dans lesquels R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, aryle, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkényle (C_2 - C_6) linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un groupement choisi parmi $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$ et $-C(O)NR_3R_4$ dans lesquels R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,
- 10 $\Rightarrow T_2$ représente une chaîne alkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifiée,
- 15 $\Rightarrow t$ représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,

- Q_1 représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou un groupement NR_2 dans lequel R_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-O-T_2-NR_3R_4$, $-NR_3-T_2-NR_3R_4$, hydroxyalkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$, hydroxyalkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et $-C(O)-NHR_3$, les groupements R_3 , R_4 et T_2 ayant les mêmes significations que précédemment,
- 20 • Q_2 représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou un groupement NR'_2 dans lequel R'_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène,



groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-O-T_2$, NR_3R_4 , $-NR_3-T_2-NR_3R_4$, hydroxyalkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, $-C(O)-R_3$, $-NH-C(O)-R_3$, ou une chaîne alkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$, hydroxyalkylamino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et $-C(O)-NHR_3$, les groupements R_3 , R_4 et T_2 ayant les mêmes significations que précédemment,

- 10 • X_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- Y_1 représente un atome d'hydrogène, ou
- X_1 et Y_1 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocabonyle,

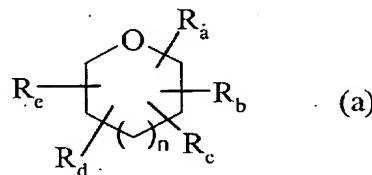
- 15 • X_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- Y_2 représente un atome d'hydrogène, ou
- X_2 et Y_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocabonyle,

- 20 • X'_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- Y'_1 représente un atome d'hydrogène, ou
- X'_1 et Y'_1 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocabonyle,

- 25 • X'_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- Y'_2 représente un atome d'hydrogène, ou
- X'_2 et Y'_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement

carbonyle ou thiocarbonyle,

- R_1 représente un groupément choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxyalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement de formule (a) :



dans laquelle :

- ✓ R_a , R_b , R_c et R_d identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun une liaison ou un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, atome d'halogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, $-NR_3R_4$ dans lequel R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, azido, $-N=NR_3$ (dans lequel R_3 est tel que défini précédemment), et $-O-C(O)-R_5$ dans lequel R_5 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle,
- ✓ R_e représente un groupement méthylène ($H_2C=$) ou un groupement de formule $-U_1-$ R_a dans laquelle U_1 représente une liaison simple ou un groupement méthylène, et R_a est tel que défini précédemment,
- ✓ n prend la valeur 0 ou 1,

étant entendu que le groupement de formule (a) est lié à l'atome d'azote par R_a , R_b , R_c , R_d ou R_e ,

25 leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que les composés de formule (I) sont différents des composés suivants :

- 3b,6a,6b,7-tétrahydro-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,3a*H*,5*H*)-tétrone ;
- 5-éthyl-3b,6a,6b,7-tétrahydro-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,3a*H*,5*H*)-tétrone ;
- 5 - 3b,6a,7,11*c*-tétrahydro-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,3a*H*,5*H*)-tétrone ;
- 3b,6a,6b,7-tétrahydrofuro[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,3a*H*,5*H*)-tétrone ;

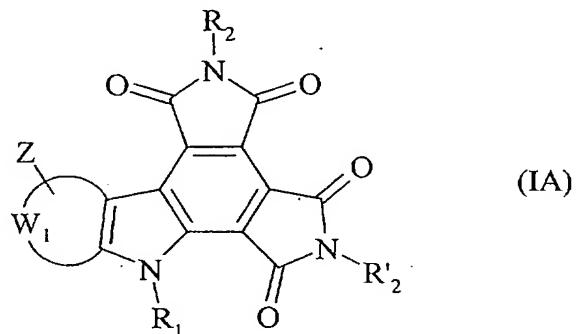
étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, 10 choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X₁ et Y₁ forment ensemble avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, X₂ et Y₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, X'₁ et Y'₁ forment ensemble avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle et X'₂ et Y'₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisés en ce que Q₁ représente un groupement -NR₂, dans lequel R₂ est tel que défini dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

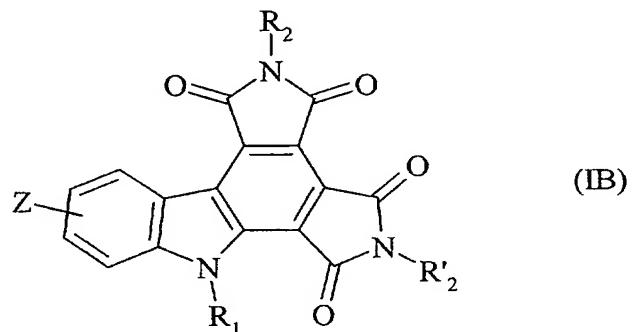
25 4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que Q₂ représente un groupement -NR'₂, dans lequel R'₂ est tel que défini dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IA) :



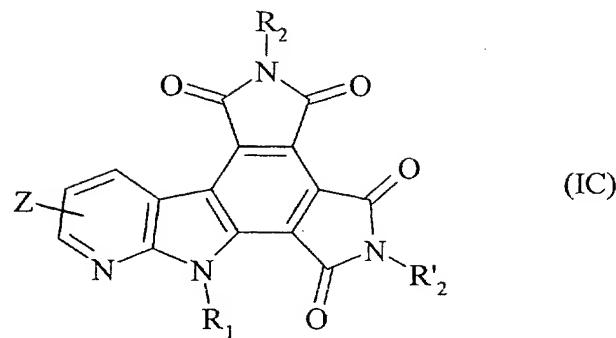
5 dans laquelle R_1 , R_2 , R'_2 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IB) :



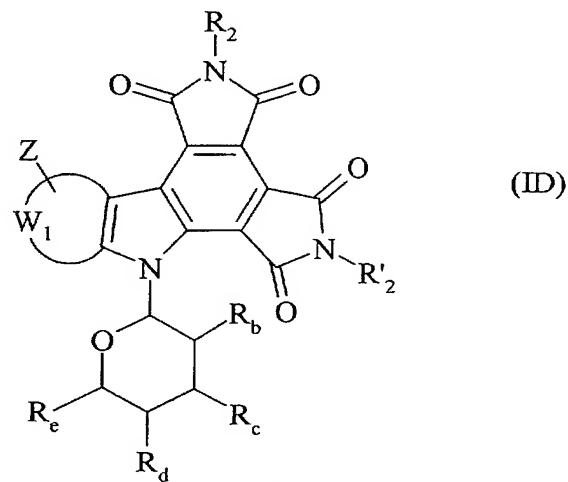
10 dans laquelle R₁, R₂, R'₂ et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IC) :



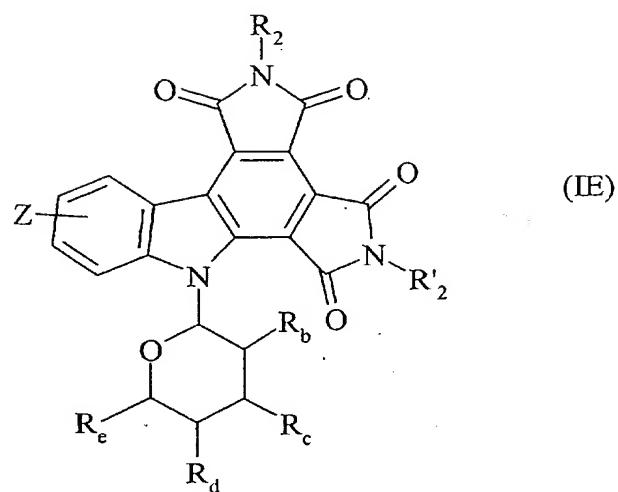
dans laquelle R₁, R₂, R'₂ et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 **8**- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (ID) :



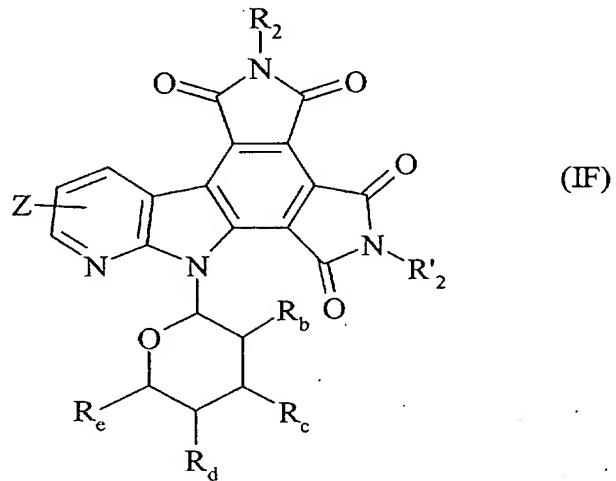
10 dans laquelle R₂, R'₂, W₁, Z, R_b, R_c, R_d et R_e sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 8, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IE) :



dans laquelle R_2 , R'_2 , Z , R_b , R_c , R_d et R_e sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 **10-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 8, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IF) :



10 dans laquelle R_2 , R'_2 , Z , R_b , R_c , R_d et R_e sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés en ce que Z représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.



12- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisés en ce que R₁ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

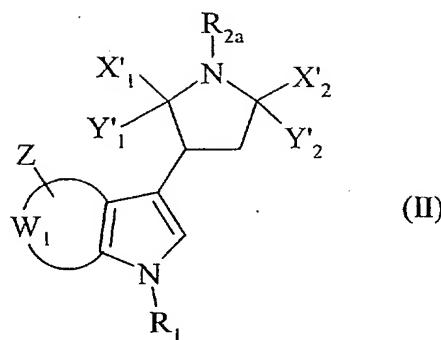
5 13- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisés en ce que R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substituée par un groupement NR₃R₄ dans lequel R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 14- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisés en ce que R'₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substituée par un groupement NR₃R₄ dans lequel R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

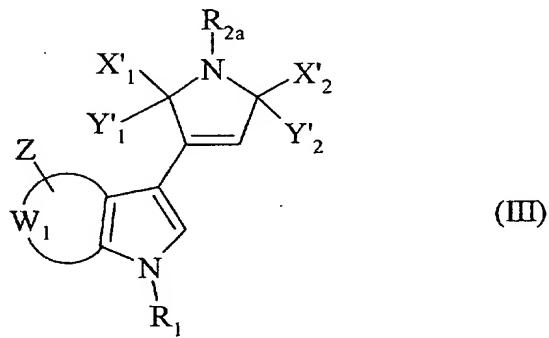
15 15- Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :
• 1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,5*H*,7*H*)-tétrone,
• 2-méthyl-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,5*H*,7*H*)-tétrone,
• 2,5-diméthyl-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,5*H*,7*H*)-tétrone,
20 • 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-méthyl-1*H*-dipyrrolo[3,4-a:3,4-c]carbazole-1,3,4,6(2*H*,5*H*,7*H*)-tétrone,

leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

25 16- Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

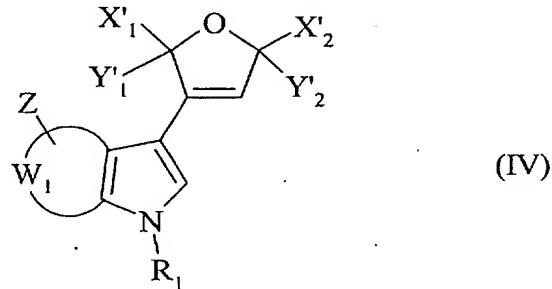


dans laquelle R_{2a} représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle et, R_1 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I),
 qui est traité avec du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone pour conduire au
 composé de formule (III) :

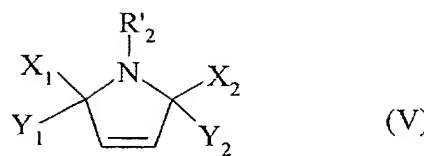


dans laquelle R_1 , R_{2a} , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (III) qui est :

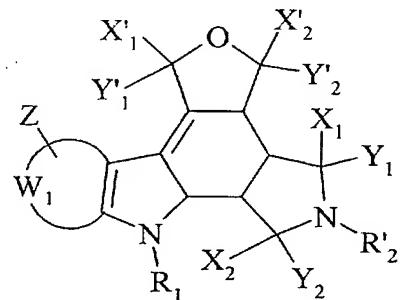
* soit traité par de la soude aqueuse puis placé en présence d'acide chlorhydrique pour
 conduire au composé de formule (IV) :



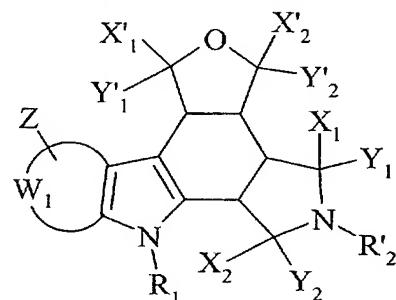
dans laquelle R_1 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (IV) qui est traité par un composé de formule (V) :



dans laquelle R'_2 , X_1 , Y_1 , X_2 et Y_2 sont tels que définis dans la formule (I) pour conduire au composé de formules (I/a) et (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



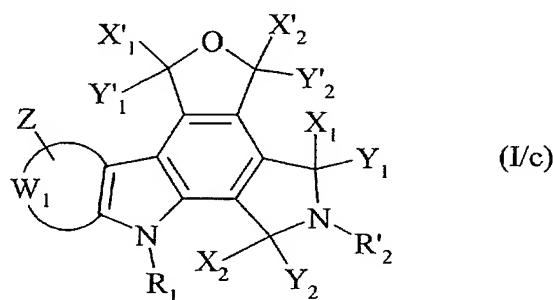
(I/a)



(I/b)

5 dans laquelle R_1 , R'_2 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

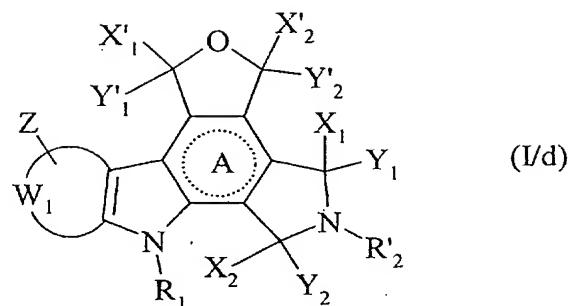
composé de formule (I/a) et/ou (I/b) qui sont éventuellement soumis à l'action d'acide trifluoroacétique pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/c)

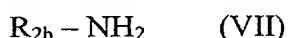
10 dans laquelle R_1 , R'_2 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (I/a), (I/b) et (I/c) forment les composés de formule (I/d) :

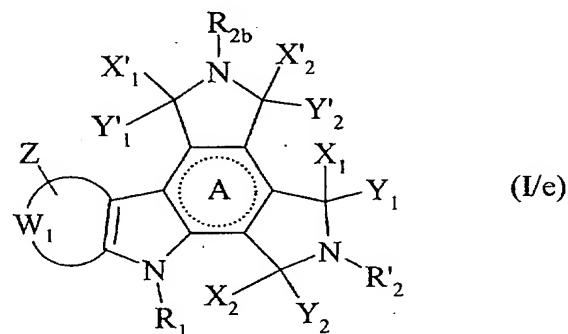


dans laquelle A , R_1 , R'_2 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (I/d) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (VII) :

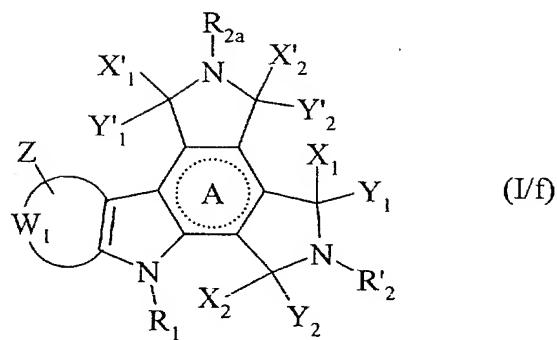


dans laquelle R_{2b} a la même définition que R_2 , dans la formule (I), à l'exception des définitions atome d'hydrogène et groupement méthyle, pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



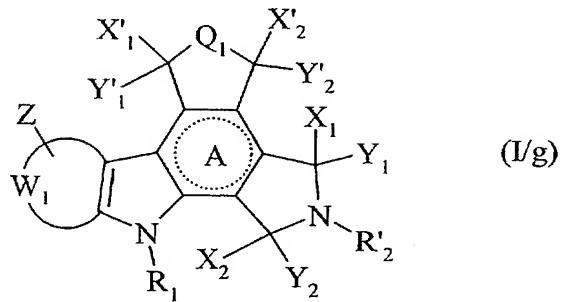
10 dans laquelle A , R_1 , R'_2 , R_{2b} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , X'_1 , Y'_1 , X'_2 , Y'_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

* soit soumis successivement aux mêmes conditions de réaction que les composés de formules (IV), (I/a) et (I/b), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, R₁, R'₂, R_{2a}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, X'₁, Y'₁, X'₂, Y'₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

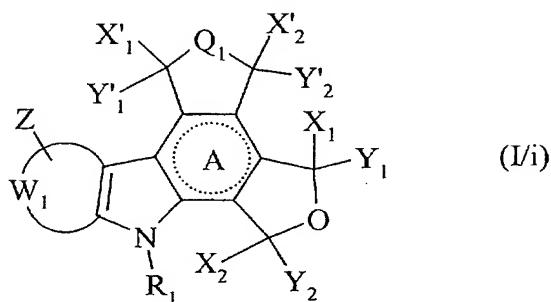
l'ensemble des composés (I/d), (I/e) et (I/f) formant les composés de formule (I/g) :



dans laquelle A, R₁, R'₂, Q₁, X₁, Y₁, X₂, Y₂, X'₁, Y'₁, X'₂, Y'₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

5

composé de formule (I/g) qui, dans le cas particulier où R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, est éventuellement soumis successivement aux 10 mêmes conditions de réaction que les composés de formules (III) pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :

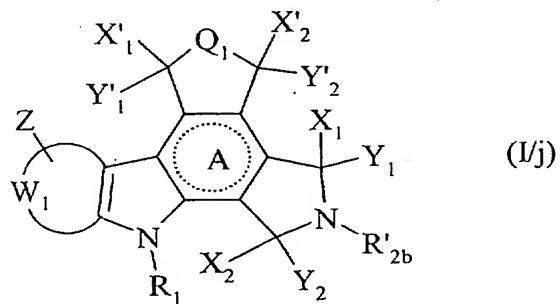


dans laquelle A, R₁, Q₁, X₁, Y₁, X₂, Y₂, X'₁, Y'₁, X'₂, Y'₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (I/i) qui est soumis à l'action d'un composé (VIII) :



dans laquelle R'_{2b} a la même définition que R'_2 dans la formule (I), à l'exception des définitions atome d'hydrogène et groupement méthyle, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, R₁, R'_{2b}, Q₁, X₁, Y₁, X₂, Y₂, X'₁, Y'₁, X'₂, Y'₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/j) formant l'ensemble des composés de formule (I), que 10 l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation, dont on module les substituants R_a, R_b, R_c, R_d et R_e selon les méthodes classiques de la synthèse organique utilisées dans le domaine de la chimie des sucres, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base 15 pharmaceutiquement acceptable.

17- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

20 18- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 17, utiles en tant que médicament, dans le traitement des cancers.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../3..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	29285
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0212817

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux dérivés de [3,4-a:3,4-c]carbazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de La Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		PRUDHOMME	
Prénoms		Michelle	
Adresse	Rue	1, rue de Billom	
	Code postal et ville	6300	CLERMONT-FERRAND
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		HUGON	
Prénoms		Bernadette	
Adresse	Rue	Espace Neyron 30, rue Villeneuve	
	Code postal et ville	63000	CLERMONT-FERRAND
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ANIZON	
Prénoms		Fabrice	
Adresse	Rue	2, chemin des vignes	
	Code postal et ville	63720	ENNEZAT
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S)			
DU (DES) DEMANDEUR(S)			
OU DU MANDATAIRE			
(Nom et qualité du signataire)			
Le 16 octobre 2002			
Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

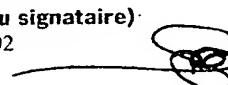
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../3...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 w /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	29285
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0212865
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de [3,4-a:3,4-c]carbazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.	
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).	
Nom: HICKMAN Prénoms: John Adresse: Rue: 136, rue de Tocqueville Code postal et ville: 75017 PARIS	
Société d'appartenance (facultatif): Nom: PIERRE Prénoms: Alain Adresse: Rue: 9, chemin des Bois Janeaudes Code postal et ville: 78580 LES ALLUETS LE ROI	
Société d'appartenance (facultatif): Nom: GOLSTEYN Prénoms: Roy Adresse: Rue: 100, rue de Pontoise Code postal et ville: 78780 MAURECOURT	
Société d'appartenance (facultatif): DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 16 octobre 2002  Sabine WENGER, Ingénieur Brevets	



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3.. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	29285	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0212867	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de [3,4-a:3,4-c]carbazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.		
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom		RENARD
Prénoms		Pierre
Adresse	Rue	3, avenue du parc
	Code postal et ville	78150 LE CHESNAY
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		PFEIFFER
Prénoms		Bruno
Adresse	Rue	47, rue Ernest Renan
	Code postal et ville	95320 SAINT LEU LA FORET
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 16 octobre 2002		
 Sabine WENGER, Ingénieur Brevets		

